

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/CZ04/000087

International filing date: 16 December 2004 (16.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: CZ  
Number: PV 2003-3424  
Filing date: 16 December 2003 (16.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 27 January 2005 (27.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PCT/CZ2004/000087  
16.12.2004

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLUVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že  
PARENTERAL, a.s., Hradec Králové, CZ

podal(i) dne 16.12.2003

příhlášku vynálezu značky spisu **PV 2003-3424**

a že připojené přílohy se shodují úplně  
s původně podanými přílohami této přihlášky.

*E. Schneiderová*  
Za předsedu: Ing. Eva Schneiderová



V Praze dne 20.1.2005



Náhražka krevní plazmy, výchozí produkt a způsob výroby výchozího produktu pro náhražku lidské krevní plazmy.

#### Oblast techniky

Vynález se týká náhražky krevní plazmy, výchozí produktu a způsobu výroby výchozího produktu pro náhražku lidské krevní plazmy.

#### Dosavadní stav techniky

Krevní plazma je průhledná tekutá složka krve s nažloutlou barvou, která kromě vody obsahuje celou řadu bílkovin, cukrů, tuků i minerálů. Výrazně se podílí na transportu živin, udržování látkové výměny a přenosu informací. Krevní plazma představuje zhruba 55% objemu krve. Naprostá většina složek plazmy se obnovuje během několika hodin až dnů. Kompletní složení a význam jednotlivých složek není dosud přesně znám. Krevní plazma se pro transfúzní účely velmi rychle po odběru nebo přímo v průběhu odběru, tzv. plazmaferézou odděluje od ostatních složek krve a prudce se zmrazí. Krevní plazma může být skladována až 2 roky, avšak pouze ve zmrazeném stavu při teplotě zhruba  $-25^{\circ}\text{C}$ . Důvodem k podávání krevní plazmy je velká ztráta bílkovin z lidského organismu, např. při popáleninách, velké ztrátě krve, neboť funkcí bílkovin je udržovat osmolaritu krve. Často je možné místo krevní plazmy podat přípravek ze skupiny krevních derivátů, např. Ringer-laktátovým roztokem o podobném nebo jednodušším složení iontů jako má krevní plazma; dále je možné

použít koloidní, tzv. plazmatické expandery, založené na glycidických látkách jako je dextran, hydroxyetylový škrob nebo želatina a albumin, které se však vzhledem ke svému složení nemohou stát plnohodnotnou náhražkou krevní plazmy. Dosud používané náhražky plazmy (průmyslově vyráběné dextrany, želatiny, hydroxyetylškroby) jsou makromolekulární léčiva, která nemají s plazmou nic společného, jsou pomalu biotransformována a je možno je použít pouze k udržení krevního objemu v případě ohrožení života při zahájení terapie šoku organismu (vyvolaného např. popáleninami nebo sepsí), nemají se používat pro udržení plazmatického objemu při ztrátě proteinů, vody a elektrolytů, kdy je třeba v těchto případech použít přímo krevní plazmu nebo frakce plazmatických proteinů s velkým množstvím albuminů. Albumin je jednou z plazmatických bílkovin, kterých je v plazmě nejvíc, ovšem nemají schopnost stimulovat imunitní systém organismu. Globulinu (který podporuje imunitní systém) je v plazmě ca třikrát menší množství než albuminu, a proto se z globulinu krevní plazma nevyrábí. Krevní plazmu tvoří zhruba 91% vody, 7 % rozpuštěných organických látek albuminy, globuliny, fibrinogen, 1 % rozpuštěných anorganických látek ionty  $\text{Na}^+$  (150 mmol/l),  $\text{Cl}^-$  (100 mmol/l),  $\text{HCO}_3^-$  (30 mmol/l),  $\text{K}^+$  (5 mmol/l) a zbytek hormony a další přenášené látky. Existují dvě hlavní příčiny, proč se stále více uvažuje o praktické potřebě nahradit dosud používanou lidskou krevní plazmu jinými přípravky, které by měly stejné funkční vlastnosti. V současné době klesá počet převodů homologní krve (krve jiné osoby se stejnými nebo podobnými antigenními vlastnostmi) chirurgickým a jiným pacientům. První příčinou jistého ústupu transfúze krve je cena zdravé krve a krevních derivátů (např. v USA jsou náklady na každou transfúzi krve 500 dolarů) a očekává se

další zvýšení nákladů na transfúzní medicínu v důsledku nedostatku zdravých dárců a nutnosti stále častěji léčit komplikace vyvolané samotnou transfúzí nebo aplikací krevní plazmy. Druhou příčinou rozvoje laboratorního, preklinického a klinického výzkumu pro nahrazení jedné nebo více funkcí krve, jsou komplikace po transfúzi a použití krevní plazmy. Mezi nejrozšířenější onemocnění spojená s krevními transfúzemi patří chronická hepatitida, cirhóza jaterní, oslabení rezistence k nádorům a další infekce, zejména HIV, BSE, SARS, lymská borelióza, retroviry, priony, a jiné. Podle odhadu amerických středisek pro sledování nemocí zemřelo v 70. letech 20. století na hepatitidu přenesenou krevním nebo plazmatickým převodem ročně 3 500 lidí, přičemž jiné údaje jsou několikanásobně vyšší. Díky dokonalejšímu testování a pečlivějšímu výběru dárců se počet případů kontaminování krve virem hepatitidy B sice snížil, ale nastoupila nová forma viru hepatitidy C, kterou onemocnělo více než 4 milióny Američanů a několik set tisíc lidí ji získalo při krevní transfúzi a podání krevní plasmy. Další přísné testování umožnilo výskyt hepatitidy C v důsledku transfúze snížit. Hepatitida G je nedávno popsáný RNA virus, jehož přenos transfúzí byl prokázán, i když běžné riziko nákazy není známo. Proto stále existují obavy, že se může objevit nové nebezpečí infekce rozpoznatelné až poté, co onemocní řada příjemců krve. Infekce cytomegalovirem (CMV) se u většiny příjemců po transfúzi nemusí projevit, ale může být vážná až infaustní u imunosuprimovaných nemocných bez protilátek proti CMV (novorozenci s nízkou porodní váhou, transplantovaní pacienti). Zvláštní pozornost je věnována kontaminaci krve a plazmy virem HIV, neboť v celé řadě zemí onemocněly děti i dospělí (např. ve Francii žije šest až osm tisíc lidí

infikovaných virem HIV z transfúzí a po podání krevní plasmy z let 1982-1985). I v Africe přibývá HIV nejen díky sexuální uvolněnosti, ale z 10% jde o infekci z krevní transfúze a krevní plazmy. V Pákistánu je toto procento ještě větší a blíží se k polovině všech případů AIDS. Souvisí to bezpochyby s nedostatečnou organizací testování dárcovské krve v rozvojových zemích. Citovaná zjištění dnes představují vážný celosvětový problém. Cílem vynálezu je zajistit hodnotnou náhražku krevní plazmy bílkovinného druhu, která by měla podobné fyzikálně-chemické vlastnosti jako lidský globulin a mohla ho nahradit, měla potřebnou osmoticitu a viskozitu, byla inertní vůči virům a podporovala imunitu organismu, měla schopnost biotransformace na imunoglobuliny. Cílem vynálezu je dále zajistit vhodný výchozí produkt pro náhražku krevní plazmy a spolehlivý a efektivní způsob jeho výroby.

#### Podstata vynálezu

Nevýhody dosavadního stavu podstatnou měrou odstraňuje a cíl vynálezu splňuje náhražka krevní plazmy, výchozí produkt a způsob výroby výchozího produktu pro náhražku lidské krevní plazmy. Náhražka krevní plazmy obsahuje podle vynálezu jako komponentu rostlinnou bílkovinnou látku edestin. S výhodou obsahuje náhražka krevní plazmy 5 - 40 % hmotn. edestinu, 0,5 - 7 % hmotn. anorganických látek, 0,5 - 7 % hmotn. organických látek, hormonů a dalších látek na 100% hmotn. roztoku. Náhražka krevní plazmy podle vynálezu je s výhodou tvořena edestinem z konopných semen. Výchozí látka pro náhražku krevní plazmy je edestin v krystalické formě a má čistotu vyšší, než 90 % hmotn., s výhodou vyšší, než 95 %

hmotn. Podle způsobu výroby výchozího produktu pro náhražku krevní plazmy podle vynálezu se konopná semena lisují nebo se rozemelou a pod tlakem extrahují, oddělí se konopný olej, slisovaná nebo extrahovaná konopná semena se podrobují v roztoku působení anorganických solí, roztok se zfiltruje, filtrát se prudce ochladí pro vysrážení edestinu v krystalické formě a surové krystaly edestinu se separují. S výhodou se slisovaná nebo oxidem uhličitým extrahovaná konopná semena ve formě konopné mouky pro odtučnění a odbarvení extrahují působením organických rozpouštědel, odtučněná a odbarvená konopná mouka se filtruje, do odtučněné a odbarvené konopné mouky se přidá nasycený roztok anorganických solí o teplotě 20 až 60 °C, vzniklá směs se při teplotě 20 až 60 °C míchá po dobu 0,5 až 1,5 hodiny, poté se přidá 0,5 až 15 % hmotn. draselné soli, směs se při teplotě 20 až 60 °C po dobu 0,1 až 1 hodinu dále míchá, následně se prostřednictvím chemických filtrů filtruje, filtrát se rázem ochladí na teplotu -50 až +15 °C, surové krystaly se vsypou do destilované vody a separují se tlakovou filtrací. S výhodou se rovněž surové krystaly edestinu dialýzou nebo sloupcovou chromatografií čistí na čistotu vyšší, než 95 % hmotn.. Edestin je sám o sobě globulin (středně velká bílkovina) rostlinného původu, který se skládá ze specifické primární sekvence aminokyselin a svým složením aminokyselinovou strukturou je velmi podobný, blízký přirozeným lidským globulinům. Globulin je bílkovina, která spolu s albuminy tvoří největší část jednoduchých bílkovin krevní plazmy. V globulinové frakci lidské krevní plazmy je obsažena většina protilátek (imunoglobulinů). Edestin se skládá z aminokyselin (jejich základní stavební částice jsou C, O, H). Edestin, jedna bílkovina, nahrazuje podle vynálezu druhou bílkovinu lidského původu globulin. Rostlinný edestin

se jeví jako výhodný prekurzor (předchůdce) syntézy imunoglobulinů (zařizuje jejich syntézu; organismus tím dostane polotovar lidských specifických imunoglobulinů a nemusí je složitě a energeticky náročně sám vytvářet). V lidské krevní plazmě jsou tři druhy plazmatických bílkovin (proteinů): řada globulinů, řada albuminů a jeden druh fibrinogenu. Edestin může nahradit globulin. Plazmatické proteiny se většinou tvoří v játrech, lidský organismus si sám vyrábí globuliny v játrech a imunoglobuliny (protilátky) v lymfocytech, bílých krvinkách). Řešení podle vynálezu nabízí organismu nejbližší globulinovou příbuznou látku rostlinného původu, aby organismus nemusel globulin sám vyrábět a přitom se (zvláště v případě nemoci, fyziologického oslabení aj.) nevyčerpával. Edestin má fyzikálně-chemické vlastnosti jako lidský globulin a tedy umožňuje lidský globulin nahradit (jednu bílkovinu je nahrazena jinou bílkovinou). Je možné ho použít jako výchozí produkt pro fyzikální náhražku krevní plazmy, neboť má stejnou potřebnou osmoticitu i viskozitu, navíc je inertní vůči virům, působících na lidský organismus, není napadán např. HIV. Štěpením se edestin přetváří do formy plnohodnotných lidských imunoglobulinů a tedy podporuje imunitu. Osmoticko-viskózní parametry edestinového roztoku jsou ideální pro konstrukci plazmatických expandérů (náhražek). Vzhledem ke svojí molekulární hmotnosti není edestin okamžitě odstraňován glomerulární filtrací v ledvinách (na rozdíl od jiných současných náhražek - dextranu, glukózy aj. parenterálních roztoků), ale je postupně biotransformován na imunoglobuliny metabolickým procesem organismu zejména v játrech. Uvedená biotransformace, např. do formy specifických imunoglobulinů je přínosem imunopotencujících účinků edestinu. Edestin v příslušné koncentraci splňuje



parametry koloidně-osmotického tlaku krevní plazmy. Edestin podle vynálezu lze skladovat za podmínek: sucho, temno, chlad (při teplotě kolem  $+5^{\circ}\text{C}$ ) společně s prostředky, absorbujícími klimatickou nebo atmosférickou kondenzační vlhkost okolního prostředí. Náhražka krevní plazmy podle vynálezu je hodnotnou náhražkou, její komponenta podle vynálezu má podobné fyzikálně-chemické vlastnosti jako lidský globulin a může ho nahradit, má potřebnou osmoticitu a viskozitu, je inertní vůči virům, podporuje imunitu organismu a má schopnost biotransformace na imunoglobuliny. Výchozí produkt pro náhražku krevní plazmy je dostupný ve velkém množství, lze jej snadno a spolehlivě připravit a přechovávat po dlouhou dobu bez nutnosti zmrazení, lze jej použít i jako parenterální výživu oslabených lidí, jako doplněk výživy i jako součást běžných potravin, stejně jako ve farmaceutickém, kosmetickém průmyslu a v lékařství. Lze očekávat i další pozitivní účinky, zejména na centrální nervový systém, podpora imunity, afrodiziakum, dietetický prostředek jako zdroj energie a jiné. Způsob výroby výchozího produktu pro náhražku krevní plazmy podle vynálezu je spolehlivý a efektivní a vychází ze surovin, které jsou spolehlivě dostupné ve velkém množství.

#### Příklad provedení

Náhražka krevní plazmy a výchozí produkt pro náhražku krevní plazmy podle vynálezu představují naprosté odstranění uvedených komplikací a rizik, souvisejících s podáním kontaminované krevní plazmy, zakládají se na novém pojetí vhodné náhražky plazmy a vychází z dosavadních znalostí struktury a vlastností bílkovin, obsažených v lidské krevní

plazmě. V rostlinné říši existuje bílkovina, která je jedinečná tím, že má téměř shodné složení jako lidská bílkovina globulin, a to edestin. V lidské plazmě jsou tři druhy plazmatických bílkovin (proteinů): řada globulinů, řada albuminů a fibrinogen. Podle vynálezu může rostlinný edestin nahradit lidský globulin, aby ho lidský organismus nemusel sám vytvářet a přitom se např. v případě nemoci a fyziologického oslabení energeticky nevyčerpával. Plazmatické proteiny se většinou tvoří v játrech a imunoglobuliny (protilátky) v lymfocytech (bílých krvinkách). Edestin je hexametrický protein globulárního typu o molekulární váze 300.000 D (Dalton), složený ze šesti identických bílkovinných podjednotek, vysoce stabilní (při pH 5,8 až 7,8) a téměř identický s analogickým globulinem lidské krevní plazmy. Ve své primární struktuře obsahuje edestin řadu cenných aminokyselin, zvláště arginin a tryptofan. Ve srovnání s lidskou krevní plazmou obsahuje těchto cenných látek o 80% víc. Edestin má po rozpuštění v hyperosmolárním 20- 30% roztoku NaCl u experimentálních savců minimální až nulovou antigenní reakci. Z pilotních experimentálních poznatků je zřejmé, že edestin nevyvolává negativní imunologické reakce, ale že naopak efektivitu imunologických reakcí umocňuje, což lze vysvětlit jeho rychlou využitelností pro syntézu protilátek, tedy proteinu gama-globulinové řady. V případě buněčné imunity lze vycházet z toho, že edestin, strukturálně připomínající gama-globuliny, se váže na povrchové receptory příslušných lymfocytárních populací, a proto se nabízí využití edestinu nebo jeho štěpů jako imunopotencujícího preparátu. Vzhledem ke svojí molekulární hmotnosti není edestin z organismu vylučován přímou glomerulární filtrací v ledvinách a je velmi dobře metabolizován (rozkládán molekulárním štěpením) v jaterní

tkáni na esenciální aminokyseliny. Stabilní edestinový roztok v zásadě odstraňuje běžně známé nevýhody aplikace krevní plazmy (možnost anafylaktického šoku, napadení lidskými viry HIV, hepatitis, BSE, SARS, lymská borelióza, retroviry, priony aj.) a v současnosti nejběžněji používaných náhražek krevní plazmy na bázi dextranů, polymerů želatiny či derivátů škrobu, u kterých dochází k rychlému vylučování ledvinami. Dosud používané náhražky (průmyslově vyráběné dextrany, želatiny, hydroxyetyl-škroby) jsou makromolekulární léčiva, která nemají s plazmou nic společného, jsou pomalu biotransformována a je možno je použít pouze k udržení krevního objemu v případě ohrožení života při zahájení terapie šoku organismu vyvolaného např. popáleninami nebo sepsí. Není vhodné je používat pro udržení plazmatického objemu při ztrátě proteinů, vody a elektrolytů, v těchto případech je třeba použít přímo krevní plazmu nebo frakce plazmatických proteinů s velkým množstvím albuminů, se všemi riziky, souvisejícími s její aplikací. Řešení podle vynálezu nahrazuje kvalitativně horší bílkovinu (albumin) jinou kvalitativně daleko lepší bílkovinou (globulinového typu), a to bez možnosti vzniku těchto rizik, neboť edestin jako rostlinný globulin je inertní vůči všem známým virům, přenášeným prostřednictvím krevní plazmy. Podle dosavadních studií překonávají obohacené edestinové náhražky v naprosté většině klinických potřeb krevní plazmu. Ideálním zdrojem edestinu je semeno konopí setého (*Cannabis Sativa*), které edestinu obsahuje zdaleka nejvíce. Z těchto semen je možno surový edestin extrahovat a purifikovat do vysoké krystalizační čistoty. Krystalickou formu edestinu lze připravit podle způsobu výroby výchozího produktu pro náhražku krevní plazmy podle vynálezu v čistotě až 99,9%, ve které se vyznačuje téměř neomezenou dobou trvanlivosti. Řešení podle

vynálezu odstraňuje nedostatek krevní plazmy získávané od krevních dárců (s veškerými riziky přenosu infekcí HIV, hepatitis, BSE, SARS, lymské boreliózy, retroviry, priony aj.), složené především z albuminů a minerálů, a nahrazuje ji výrazně lepším prostředkem bílkovinného druhu rostlinného původu. Vytvořený prostředek na bázi edestinu zajišťuje vzhledem ke své globulinové podstatě (na rozdíl od lidské krevní plazmy, která je složena především z nízkomolekulárních albuminů, udržujících pouze osmotický tlak krve bez jakýchkoliv schopností podporovat imunitní systém) nejen osmolaritu krve, ale navíc edestinový globulin při svém štěpení stimuluje imunitní systém organismu. Ukázalo se, že nízká nebo nulová antigenicita edestinu a vysoký obsah esenciálních aminokyselin přímo předurčují použít edestin pro výrobu náhražky lidské krevní plazmy. Pro vytvoření plnohodnotné náhražky krevní plazmy je třeba 5 - 40 % hmotn., s výhodou 7,2 % hmotn. edestinu, 0,5 - 7 % hmotn. anorganických látek, 0,5 - 7 % hmotn. organických látek, hormonů a dalších látek na 100 % hmotn. roztoku, přičemž jejich obsah je nutné vyvážit tak, aby osmoticko-koloidní parametry takového roztoku odpovídaly stejným parametrům krevní plazmy. Je přitom možno vytvářet jakékoliv potřebné koncentrace. Podle způsobu výroby výchozího produktu pro náhražku lidské krevní plazmy podle vynálezu se konopná semena rozdrtí, rozemelou na běžném technologickém zařízení již při jejich zpracování lisováním nebo extrakcí CO<sub>2</sub>. Po provedeném vylisování nebo extrakci konopného oleje metodou CO<sub>2</sub> se zbaví odpad (namletá mouka) zbytků oleje a přírodního barviva chlorofylu tak, že se provede tzv. odtučnění a odbarvení, a to extrakcí působením organických rozpouštědel (éteru, chloroformu aj.). Po odstranění použitého rozpouštědla, tj. po

odtučnění mouky jeho odfiltrováním při normálním tlaku a teplotě se připraví nasycený roztok anorganických solí, který se zahřeje na teplotu 20 až 60 °C, s výhodou na 40 °C. Do odtučené mouky se přidá roztok těchto solí tak, aby viskozita takto vzniklé směsi byla míchatelná, a to při stálé teplotě 20 až 60 °C, s výhodou 40 °C po dobu zhruba 0,5 - 1 hodinu, s výhodou po dobu jedné hodiny; poté se přidá draselná sůl, v daném případě KCl do 5% objemových a nechá se směs další půlhodinu při stálém míchání a teplotě 20 - 60 °C, s výhodou při teplotě 40 °C prosycovat. Při hodnotách teplot nad 60 °C nastává destrukce molekul bílkovin a pod 20 °C je roztok příliš hustý, tuhý, neboť nižší teploty snižují viskozitu. Teplota 40 °C je teplotou optimální. Následuje prostá filtrace roztoku prostřednictvím chemických filtrů, vzniklý přefiltrovaný roztok (filtrát) se prudce ochladí s výhodou na teplotu -50 až +15 °C. V ochlazeném roztoku se vysráží edestin v surové krystalické formě s nečistotami. Následuje proces čištění krystalů ve dvou krocích (separace a dialýza): Surové krystaly se všemi nečistotami se vsypou do destilované vody a prostřednictvím tlakové filtrace se provádí separace (oddělení) krystalů. Krystal se v destilované vodě, zbavené iontů nerozpouští, nýbrž až ve fyziologickém roztoku, obsahujícím NaCl a nastává rozpad krystalu na 6 molekulárních bílkovinných podjednotek vlivem působení obsažených iontů. Poté následuje vlastní finální čištění prostřednictvím dialýzy nebo metodou sloupcové chromatografie. Dialýza je známá dělicí operace, která využívá semipermeabilní membránu jako síto a slouží k oddělování koloidů. Tímto způsobem lze dosáhnout čistoty až 99,9%, přičemž zbývající 0,1% představují albuminy rostlinného původu.

Patentové nároky

1. Náhražka lidské krevní plazmy,  
v y z n a č u j í c í s e t í m, že  
obsahuje jako komponentu rostlinnou bílkovinnou látku edestin.

2. Náhražka lidské krevní plazmy podle nároku 1,  
v y z n a č u j í c í s e t í m, že  
obsahuje 5 - 40 % hmotn. edestinu, 0,5 - 7 % hmotn.  
anorganických látek, 0,5 - 7 % hmotn. organických látek,  
hormonů a dalších látek na 100 % hmotn. roztoku.

3. Náhražka krevní plazmy podle nároku 1 nebo 2,  
v y z n a č u j í c í s e t í m, že  
obsahuje edestin z konopných semen.

4. Výchozí produkt pro náhražku lidské krevní plazmy podle  
jednoho z nároků 1 až 3,  
v y z n a č u j í c í s e t í m, že  
edestin je v krystalické formě a má čistotu vyšší, než 90 %  
hmotn.

5. Výchozí produkt pro náhražku lidské krevní plazmy podle  
nároku 4,  
v y z n a č u j í c í s e t í m, že  
edestin má čistotu vyšší, než 95 % hmotn.

6. Způsob výroby výchozího produktu pro náhražku lidské krevní plazmy podle nároku 3 nebo 4,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že

konopná semena se lisují nebo se rozemelou a pod tlakem extrahují, oddělí se konopný olej, slisovaná nebo extrahovaná konopná semena se podrobují v roztoku působení anorganických solí, roztok se zfiltruje, filtrát se prudce ochladí pro vysrážení edestinu v krystalické formě a surové krystaly edestinu se separují.

7. Způsob výroby výchozího produktu pro náhražku lidské krevní plazmy podle nároku 6,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že

slisovaná nebo oxidem uhličitým extrahovaná konopná semena ve formě konopné mouky se pro odtučnění a odbarvení extrahují působením organických rozpouštědel, odtučněná a odbarvená konopná mouka se filtruje, do odtučněné a odbarvené konopné mouky se přidá nasycený roztok anorganických solí o teplotě 20 až 60 °C, vzniklá směs se při teplotě 20 až 60 °C míchá po dobu 0,5 až 1,5 hodiny, poté se přidá 0,5 až 15 % hmotn. draselné soli, směs se při teplotě 20 až 60 °C po dobu 0,1 až 1 hodinu dále míchá, následně se prostřednictvím chemických filtrů filtruje, filtrát se rázem ochladí na teplotu -50 až +15 °C, surové krystaly se vsypou do destilované vody a separují se tlakovou filtrací.

8. Způsob výroby výchozího produktu pro náhražku lidské krevní plazmy podle nároku 7,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že

surové krystaly edestinu se dialýzou nebo sloupcovou chromatografií čistí na čistotu vyšší, než 95 % hmotn.

Náhražka krevní plazmy, výchozí produkt a způsob výroby výchozího produktu pro náhražku lidské krevní plazmy.

#### Anotace

Náhražka lidské krevní plazmy obsahuje podle vynálezu jako komponentu rostlinnou bílkovinnou látku edestin. S výhodou obsahuje náhražka lidské krevní plazmy podle vynálezu 5 - 40 % hmotn. edestinu, 0,5 - 7 % hmotn. anorganických látek, až 0,5 - 7 % hmotn. organických látek, hormonů a dalších látek na 100 % hmotn. roztoku. Výchozí produkt pro náhražku lidské krevní plazmy podle vynálezu je tvořen edestinem v krystalické formě. S výhodou má výchozí produkt edestin čistotu vyšší, než 90 % hmotn., pro dlouhodobé skladování má čistotu vyšší, než 95 % hmotn. Podle způsobu výroby výchozího produktu pro náhražku lidské krevní plazmy podle vynálezu se konopná semena lisují nebo se rozemelou a pod tlakem extrahují, oddělí se konopný olej, slisovaná nebo extrahovaná konopná semena se podrobují v roztoku působení anorganických solí, roztok se zfiltruje, filtrát se prudce ochladí pro vysrážení edestinu v krystalické formě a surové krystaly edestinu se separují. S výhodou se surové krystaly edestinu pro dlouhodobé skladování dialýzou nebo sloupcovou chromatografií čistí na čistotu vyšší, než 95 % hmotn.